

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003 年 9 月 12 日 (12.09.2003)

PCT

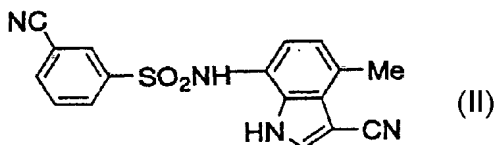
(10) 国際公開番号  
WO 03/074045 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/403, 31/404, 31/427, 31/47, 31/502, 31/517, 45/00, A61P 35/00, 43/00
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 若林 利明 (WAKABAYASHI, Toshiaki) [JP/JP]; 〒305-0042 茨城県つくば市下広岡 6 6 8-3 6 Ibaraki (JP). 小野 尚人 (ONO, Naoto) [JP/JP]; 〒300-1222 茨城県牛久市南 2-3 0-1 牛久ロイヤルレジデンス B-1 0 9 Ibaraki (JP). 仙波 太郎 (SEMBA, Taro) [JP/JP]; 〒300-1207 茨城県牛久市ひたち野東 8 2-1 0 Ibaraki (JP). 羽田 融 (HANEDA, Toru) [JP/JP]; 〒300-1216 茨城県牛久市神谷 2-4-8 Ibaraki (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/02492
- (22) 国際出願日: 2003 年 3 月 4 日 (04.03.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2002-59471 2002 年 3 月 5 日 (05.03.2002) JP
- (74) 代理人: 古谷 聡, 外 (FURUYA, Satoshi et al.); 〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町 2-1 7-8 浜町花長ビル 6 階 Tokyo (JP).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,

[続葉有]

(54) Title: ANTITUMOR AGENT COMPRISING COMBINATION OF SULFONAMIDE-CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUND WITH ANGIOGENESIS INHIBITOR

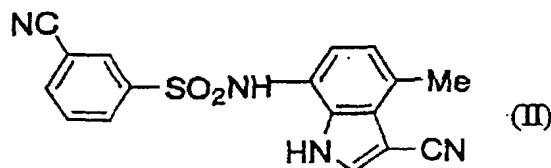
(54) 発明の名称: スルホンアミド含有複素環化合物及び血管新生抑制剤とを組み合わせる抗腫瘍剤



(57) Abstract: It is intended to provide compositions and kits for treating tumor whereby the angiogenesis inhibitory activity and the antitumor activity of a sulfonamide-containing heterocyclic compound represented by the following formula (II) can be more effectively exerted. By combining with a VEGF inhibitor or an FGF inhibitor, the sulfonamide-containing heterocyclic compound can be effectively employed in treating cancer.

(57) 要約:

本発明は、下記式 (II) で表されるようなスルホンアミド含有複素環化合物の血管新生抑制活性及び抗腫瘍活性を、より効果的に発揮させる組成物ならびに腫瘍治療用キットを提供する。スルホンアミド含有複素環化合物に VEGF 阻害剤・FGF 阻害剤と組み合わせ、効果的に癌の治療に用いることが可能となった。





DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

スルホンアミド含有複素環化合物及び血管新生抑制剤とを組み合わせる抗腫瘍剤

## 技術分野

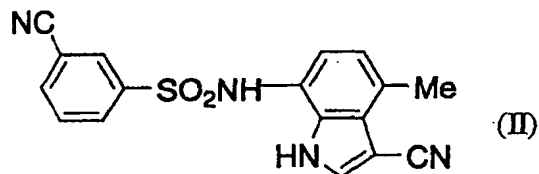
本発明は、インテグリンの発現を抑制し血管新生を抑制するスルホンアミド含有複素環化合物と、血管新生抑制剤、好ましくは VEGF 阻害剤あるいは FGF 阻害剤とを含んでなる、抗腫瘍剤ならびに腫瘍治療用キットに関するものである。

## 従来の技術

癌の化学療法として従来用いられている薬剤は、癌細胞に対して殺細胞性に作用している。アルキル化剤のサイクロフォスファミド、代謝拮抗剤のメトトレキサート、フルオロウラシル、抗生物質のアドリアマイシン、マイトマイシン、ブレオマイシン、植物由来のタキソール、ビンクリスチン、エトポシド、金属錯体のシスプラチンなどがある。しかし、従来の殺細胞を作用機作とする抗癌剤は抗腫瘍効果が不十分であり、新しい作用機作に基づく抗癌剤の開発が切望されていた。

## 発明の開示

その要望に応えるべく本発明者らは、新規なスルホンアミド含有複素環化合物 (WO 01/47891) が血管新生阻害作用を示し、更にヌードマウスにおいて抗腫瘍効果を示すことを見出した。その中でも下記式 (II) で表される E7820 は、特に強い血管新生阻害作用を示し、種々のタイプの腫瘍に活性を示した。



本発明の課題は、スルホンアミド含有複素環化合物の血管新生抑制活性及び抗腫瘍活性を、より効果的に発揮させる組成物ならびに腫瘍治療用キットを見出すことにある。

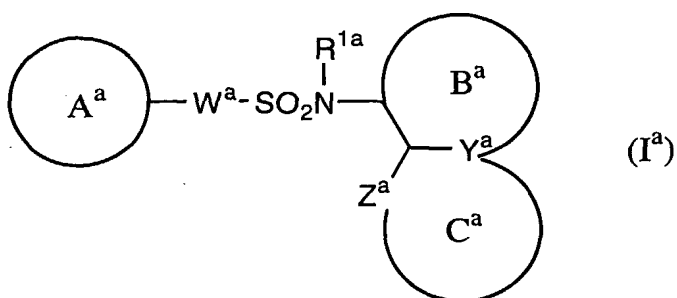
血管新生過程は、内皮細胞増殖・細胞遊走・管腔形成といった内皮細胞単独の現象ではなく、他にもマスト細胞、繊維芽細胞、平滑筋細胞などが関与していることが知られ、また、種々の血管新生因子 VEGF (vascular endothelial growth factor)、bFGF (basic fibroblast growth factor)、Angiopoietin や、Matrix metalloprotease、Integrin などが重要であることが報告されている。血管新生過程に、複数の細胞種、複数の因子が関与することから、本発明者らは、作用点の異なる複数の血管新生阻害剤を併用することにより、単独成分の投与と比較してより効果的な血管新生阻害作用が得られると考えた。

本発明者らは、スルホンアミド含有複素環化合物が、インテグリン  $\alpha 2$  の発現を抑制して血管新生を抑制することを報告している (WO 01/56607)。本スルホンアミド含有複素環化合物の血管新生抑制活性及び抗腫瘍活性を、より効果的に発揮させる組成物を求めて鋭意研究を行った結果、本スルホンアミド含有複素環化合物と VEGF 阻害剤あるいは FGF 阻害剤を併用することで相乗的な血管新生阻害活性を示すこと、さらには優れた抗腫瘍活性を示すことを見出した。

本スルホンアミド含有複素環化合物は、VEGF receptor kinase・FGF receptor kinase の阻害剤のみならず、作用点の異なる VEGF 抗体・FGF 抗体とも相乗作用を示し、本明細書実施例中に示した VEGF 阻害剤・FGF 阻害剤のみならず VEGF 阻害剤・FGF 阻害剤全般に亘って併用効果が高い期待される。

すなわち本発明は、

- 1) 一般式 (I<sup>a</sup>)



(式中、

A<sup>a</sup>環は置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、

B<sup>a</sup>環は置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、

C<sup>a</sup>環は置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環を、

R<sup>1a</sup>は水素原子またはC1-C6アルキル基を、

W<sup>a</sup>は単結合または-CH=CH-を、

Y<sup>a</sup>は炭素原子または窒素原子を、

Z<sup>a</sup>は-N(R<sup>2a</sup>)- (式中、R<sup>2a</sup>は水素原子または低級アルキル基を意味する。)、または窒素原子を、それぞれ示す。) で表わされるスルホンアミド含有複素環化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物と、血管新生抑制剤とを組み合わせる抗腫瘍剤；

2) W<sup>a</sup>が単結合である前記1)に記載の抗腫瘍剤；

3) W<sup>a</sup>が単結合であり、Z<sup>a</sup>が-NH-であり、かつY<sup>a</sup>が炭素原子である前記1)に記載の抗腫瘍剤；

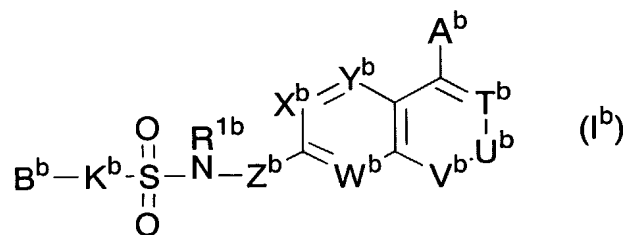
4) B<sup>a</sup>環が置換基を有していてもよいベンゼンまたはピリジンである前記1)、2)または3)いずれか一項に記載の抗腫瘍剤；

5) C<sup>a</sup>環が置換基を有していてもよいピロールである前記1)ないし4)いずれか一項に記載の抗腫瘍剤；

6) A<sup>a</sup>環が置換基を有していてもよいベンゼンまたはピリジンであり、B<sup>a</sup>環が置換基を有していてもよいベンゼンであり、C<sup>a</sup>環が置換基を有していても

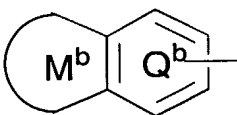
よいピロールであり、 $W^a$ が単結合であり、 $Z^a$ が-NH-である前記1)記載の抗腫瘍剤；

7) 一般式(I<sup>b</sup>)



(式中、

$A^b$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基またはアルコキシ基、シアノ基、 $-(CO)_k{}^bNR^{2b}R^{3b}$  (式中、 $R^{2b}$ および $R^{3b}$ は同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基を意味し、 $k^b$ は0または1を意味する。)、置換基を有していてもよいC2-C4のアルケニル基またはアルキニル基、または下記A群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基またはフェノキシ基を、  
 $B^b$ は下記A群から選ばれる置換基を有していてもよいアリール基または単環ヘテロアリール基、または



(式中、環 $Q^b$ は1つまたは2つの窒素原子を有していてもよい芳香環を、環 $M^b$ は環 $Q^b$ と二重結合を共有するC5-C12不飽和の単環または複環を意味し、当該環は、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1から4のヘテロ原子を有していてもよい。環 $Q^b$ および環 $M^b$ は窒素原子を共有する場合がある。また、環 $Q^b$ および環 $M^b$ は下記A群から選ばれる置換基を有していてもよい。)を、  
 $K^b$ は単結合、または $-(CR^{4b}R^{5b})_{m^b}-$  (式中、 $R^{4b}$ および $R^{5b}$ は同一または相異なって水素原子、C1-C4アルキル基を、 $m^b$ は1または2の整数を意味する。)を、  
 $T^b$ 、 $W^b$ 、 $X^b$ および $Y^b$ は同一または相異なって $=C(D^b)-$  (式中、 $D^b$ は水素原子、

ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基またはアルコキシ基、シアノ基、 $-(CO)_n{}^bNR^{6b}R^{7b}$ （式中、 $R^{6b}$ および $R^{7b}$ は同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基を意味し、 $n^b$ は0または1を意味する。）、または置換基を有していてもよいC2-C4のアルケニル基またはアルキニル基を、それぞれ示す）、または窒素原子を、

$U^b$ および $V^b$ は同一または相異なって、 $=C(D^b)-$ （式中、 $D^b$ は前記を意味する。）、窒素原子、 $-CH_2-$ 、酸素原子-または $-CO-$ を、

$Z^b$ は単結合または $-CO-NH-$ を、

$R^{1b}$ は水素原子またはC1-C4アルキル基を、

二-

は単結合または二重結合を意味する。）

A群：ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基またはアルコキシ基、シアノ基、 $-R^{8b}R^{9b}N(NH)_p{}^b-$ （式中、 $R^{8b}$ および $R^{9b}$ は同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基を意味し、 $p^b$ は0または1を意味する。また、 $R^{8b}$ および $R^{9b}$ は結合している窒素原子と一緒にあって5または6員式環を形成してもよく、当該環はさらに窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよく、置換基を有していてもよい。）、モノまたはジC1-C4アルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基、置換基を有していてもよいC1-C8アシル基、C1-C4アルキル-S(O) $_s{}^b$ -C1-C4アルキレン基（式中、 $s^b$ は0、1または2の整数を意味する。）、C1-C4アルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルスルホニルアミノ基、 $-(CO)_q{}^bNR^{10b}R^{11b}$ （式中、 $R^{10b}$ および $R^{11b}$ は同一または相異なって水素原子、またはハロゲン原子またはC1-C4アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいC1-C4アルキル基を意味し、 $q^b$ は0または1を意味する。）、または置換基を有していてもよいアリール基またはヘテロアリール基を意味する。）で表わされるスルホンアミド含有複素環化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物と、血管新生抑制剤と

を組み合わせる抗腫瘍剤；

8)  $U^b$  および  $V^b$  が  $=C(D^b)-$  (式中、 $D^b$  は前記を意味する。)、または窒素原子である前記 7) 記載の抗腫瘍剤；

9)  $Z^b$  が単結合である前記 7) または 8) に記載の抗腫瘍剤；

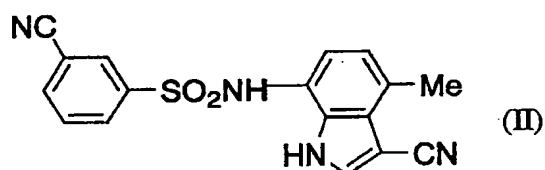
10)  $T^b$ 、 $U^b$ 、 $V^b$ 、 $W^b$ 、 $X^b$  および  $Y^b$  の少なくとも一つが窒素原子である前記 7) ないし 9) いずれか一項に記載の抗腫瘍剤；

11)  $A^b$  がハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C4 アルキル基またはアルコキシ基、シアノ基、 $-(CO)_r^b NR^{12b} R^{13b}$  (式中、 $R^{12b}$  および  $R^{13b}$  は同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C4 アルキル基を意味し、 $r^b$  は 0 または 1 を意味する。)、または置換基を有していてもよい C2-C4 のアルケニル基またはアルキニル基である前記 7) ないし 10) いずれか一項に記載の抗腫瘍剤；

12)  $T^b$ 、 $U^b$ 、 $V^b$ 、 $W^b$ 、 $X^b$  または  $Y^b$  のうち一つのみが窒素原子である前記 7) ないし 11) いずれか一項に記載の抗腫瘍剤；

13)  $T^b$ 、 $W^b$  または  $Y^b$  の一つのみが窒素原子である前記 7) ないし 12) いずれか一項に記載の抗腫瘍剤；

14) 式 (II)



で表わされるスルホンアミド含有複素環化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物と、血管新生抑制剤とを組み合わせる抗腫瘍剤；

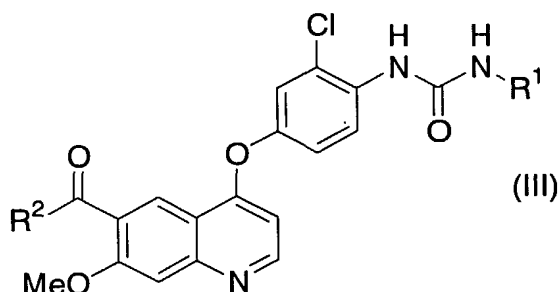
15) 血管新生抑制剤が VEGF receptor kinase 阻害剤である、前記 1) ないし 14) のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤；

16) VEGF receptor kinase 阻害剤が ZD4190、ZD6474、SU5416、SU6668、SU11248、CEP-7055、CP-547, 632、KNR663 または PTK787 である前記 15) に記載の抗腫瘍



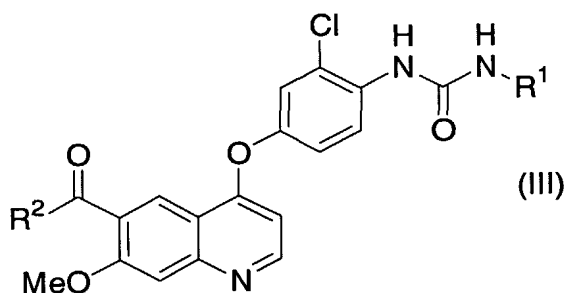
剤；

17) VEGF receptor kinase 阻害剤が一般式(III)



(式中、 $R^1$ は水素原子、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基またはシクロプロピル基を意味し、 $R^2$ は式 $-NH_2$ で表される基または式 $-NHOMe$ で表される基を意味する。)で表される前記15)に記載の抗腫瘍剤；

18) VEGF receptor kinase 阻害剤が下記一般式(III)



(式中、 $R^1$ はエチル基またはシクロプロピル基を意味し、 $R^2$ は式 $-NH_2$ で表される基または式 $-NHOMe$ で表される基を意味する。)で表される前記15)に記載の抗腫瘍剤；

19) 血管新生抑制剤が VEGF 抗体である、前記1)ないし14)のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤；

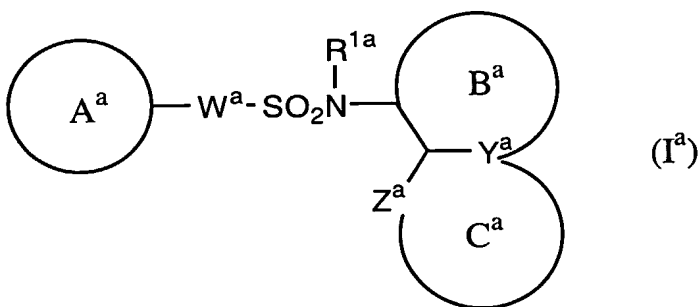
20) 血管新生抑制剤が FGF receptor kinase 阻害剤である、前記1)ないし14)のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤；

21) FGF receptor kinase 阻害剤が PD166866 または PD173074 である前記20)に記載の抗腫瘍剤；

22) 血管新生抑制剤が FGF 抗体である、前記1)ないし14)のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤；

23) 治療されるべき腫瘍が、悪性黒色腫、悪性リンパ腫、消化器癌、膀胱癌、肺癌、食道癌、乳癌、肝臓癌、卵巣癌、子宮癌、前立腺癌、脳腫瘍、カポジ肉腫、血管腫、骨肉腫または筋肉腫である前記1) ないし22) に記載の抗腫瘍剤；

24) 一般式(I<sup>a</sup>)



(式中、

A<sup>a</sup>環は置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、

B<sup>a</sup>環は置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、

C<sup>a</sup>環は置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環を、

R<sup>1a</sup>は水素原子またはC1-C6 アルキル基を、

W<sup>a</sup>は単結合または-CH=CH-を、

Y<sup>a</sup>は炭素原子または窒素原子を、

Z<sup>a</sup>は-N(R<sup>2a</sup>)- (式中、R<sup>2a</sup>は水素原子または低級アルキル基を意味する。)、または窒素原子を、それぞれ示す。) で表わされるスルホンアミド含有複素環化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を含んでなる製剤と、血管新生抑制剤を含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とする腫瘍治療用キット；

25) W<sup>a</sup>が単結合である前記24) に記載の腫瘍治療用キット；

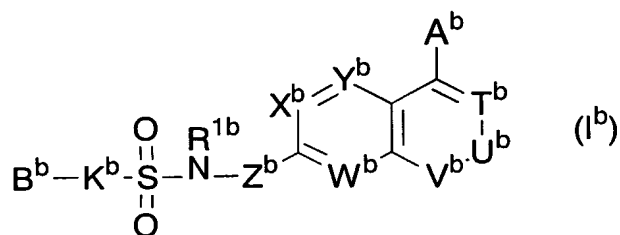
26) W<sup>a</sup>が単結合であり、Z<sup>a</sup>が-NH-であり、かつY<sup>a</sup>が炭素原子である前記25) に記載の腫瘍治療用キット；

27) B<sup>a</sup>環が置換基を有していてもよいベンゼンまたはピリジンである前記24)、25)または26) いずれか一項に記載の腫瘍治療用キット；

28) C<sup>a</sup>環が置換基を有していてもよいピロールである前記24)ないし27) いずれか一項に記載の腫瘍治療用キット；

29) A<sup>a</sup>環が置換基を有していてもよいベンゼンまたはピリジンであり、B<sup>a</sup>環が置換基を有していてもよいベンゼンであり、C<sup>a</sup>環が置換基を有していてもよいピロールであり、W<sup>a</sup>が単結合であり、Z<sup>a</sup>が-NH-である前記24) 記載の腫瘍治療用キット；

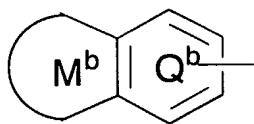
30) 一般式(I<sup>b</sup>)



(式中、

A<sup>b</sup>は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基またはアルコキシ基、シアノ基、-(CO)<sub>k</sub><sup>b</sup>NR<sup>2b</sup>R<sup>3b</sup> (式中、R<sup>2b</sup>およびR<sup>3b</sup>は同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基を意味し、k<sup>b</sup>は0または1を意味する。)、置換基を有していてもよいC2-C4のアルケニル基またはアルキニル基、または下記A群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基またはフェノキシ基を、

B<sup>b</sup>は下記A群から選ばれる置換基を有していてもよいアリール基または単環ヘテロアリール基、または



(式中、環Q<sup>b</sup>は1つまたは2つの窒素原子を有していてもよい芳香環を、環M<sup>b</sup>は環Q<sup>b</sup>と二重結合を共有するC5-C12不飽和の単環または複環を意味し、当該環

は、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる 1 から 4 のヘテロ原子を有していてもよい。環 $Q^b$ および環 $M^b$ は窒素原子を共有する場合がある。また、環 $Q^b$ および環 $M^b$ は下記A群から選ばれる置換基を有していてもよい。)を、  
 $K^b$ は単結合、または $-(CR^{4b}R^{5b})_{m^b}-$ (式中、 $R^{4b}$ および $R^{5b}$ は同一または相異なって水素原子、C1-C4アルキル基を、 $m^b$ は1または2の整数を意味する。)を、  
 $T^b$ 、 $W^b$ 、 $X^b$ および $Y^b$ は同一または相異なって $=C(D^b)-$ (式中、 $D^b$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基またはアルコキシ基、シアノ基、 $-(CO)_n^bNR^{6b}R^{7b}$ (式中、 $R^{6b}$ および $R^{7b}$ は同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基を意味し、 $n^b$ は0または1を意味する。))、または置換基を有していてもよいC2-C4のアルケニル基またはアルキニル基を、それぞれ示す)、または窒素原子を、  
 $U^b$ および $V^b$ は同一または相異なって、 $=C(D^b)-$ (式中、 $D^b$ は前記を意味する。)、窒素原子、 $-CH_2-$ 、酸素原子-または $-CO-$ を、  
 $Z^b$ は単結合または $-CO-NH-$ を、  
 $R^{1b}$ は水素原子またはC1-C4アルキル基を、

二二

は単結合または二重結合を意味する。)

A 群：ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基またはアルコキシ基、シアノ基、 $-R^{8b}R^{9b}N(NH)_p^b-$ (式中、 $R^{8b}$ および $R^{9b}$ は同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基を意味し、 $p^b$ は0または1を意味する。また、 $R^{8b}$ および $R^{9b}$ は結合している窒素原子と一緒にあって5または6員式環を形成してもよく、当該環はさらに窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよく、置換基を有していてもよい。)、モノまたはジC1-C4アルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基、置換基を有していてもよいC1-C8アシル基、C1-C4アルキル- $S(O)_s^b$ -C1-C4アルキレン基(式中、 $s^b$ は0、1または2の整数を意味する。)、C1-C4アルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルスルホニル

アミノ基、 $-(CO)_q{}^bNR^{10b}R^{11b}$ （式中、 $R^{10b}$ および $R^{11b}$ は同一または相異なって水素原子、またはハロゲン原子またはC1-C4アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいC1-C4アルキル基を意味し、 $q^b$ は0または1を意味する。）、または置換基を有していてもよいアリール基またはヘテロアリール基を意味する。）で表わされるスルホンアミド含有複素環化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を含んでなる製剤と、血管新生抑制剤を含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とする腫瘍治療用キット；

3 1)  $U^b$ および $V^b$ が $=C(D^b)-$ （式中、 $D^b$ は前記を意味する。）、または窒素原子である前記3 0)に記載の腫瘍治療用キット；

3 2)  $Z^b$ が単結合である前記3 0)または3 1)に記載の腫瘍治療用キット；

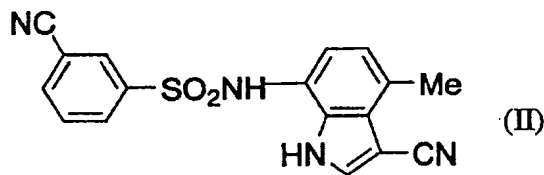
3 3)  $T^b$ 、 $U^b$ 、 $V^b$ 、 $W^b$ 、 $X^b$ および $Y^b$ の少なくとも一つが窒素原子である前記3 0)ないし3 2)いずれか一項に記載の腫瘍治療用キット；

3 4)  $A^b$ がハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基またはアルコキシ基、シアノ基、 $-(CO)_r{}^bNR^{12b}R^{13b}$ （式中、 $R^{12b}$ および $R^{13b}$ は同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基を意味し、 $r^b$ は0または1を意味する。）、または置換基を有していてもよいC2-C4のアルケニル基またはアルキニル基である前記3 0)ないし3 3)いずれか一項に記載の腫瘍治療用キット；

3 5)  $T^b$ 、 $U^b$ 、 $V^b$ 、 $W^b$ 、 $X^b$ または $Y^b$ のうち一つのみが窒素原子である前記3 0)ないし3 4)いずれか一項に記載の腫瘍治療用キット；

3 6)  $T^b$ 、 $W^b$ または $Y^b$ の一つのみが窒素原子である前記3 0)ないし3 5)いずれか一項に記載の腫瘍治療用キット；

3 7) 式 (II)

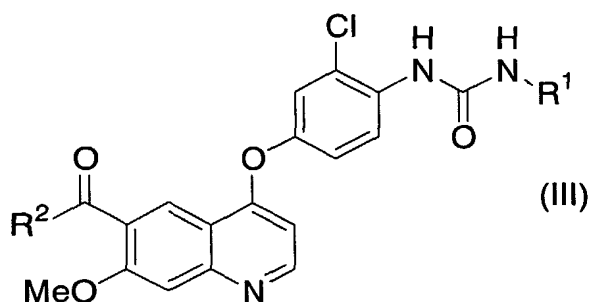


で表わされるスルホンアミド含有複素環化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの水和物と、血管新生抑制剤とを組み合わせる腫瘍治療用キット；

38) 血管新生抑制剤が VEGF receptor kinase 阻害剤である、前記 24) ないし 37) のいずれか一項に記載の腫瘍治療用キット；

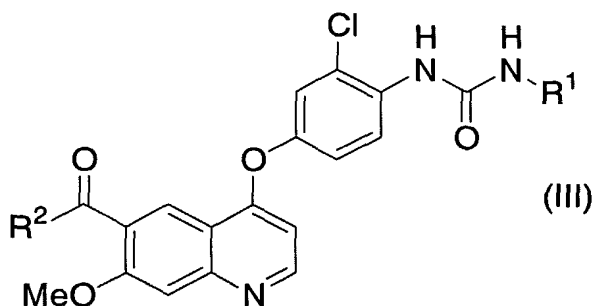
39) VEGF receptor kinase 阻害剤が ZD4190、ZD6474、SU5416、SU6668、SU11248、CEP-7055、CP-547, 632、KNR663 または PTK787 である前記 38) に記載の腫瘍治療用キット；

40) VEGF receptor kinase 阻害剤が一般式(III)



(式中、R¹は水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基またはシクロプロピル基を意味し、R²は式-NH₂で表される基または式-NHOMeで表される基を意味する。) で表される前記 38) に記載の腫瘍治療用キット。

41) VEGF receptor kinase 阻害剤が一般式(III)



(式中、R¹はエチル基またはシクロプロピル基を意味し、R²は式-NH₂で表される基または式-NHOMeで表される基を意味する。) で表される前記 38) に記載の腫瘍治療用キット；

4 2) 血管新生抑制剤が VEGF 抗体である、前記 2 4) ないし 3 7) のいずれか一項に記載の腫瘍治療用キット；

4 3) 血管新生抑制剤が FGF receptor kinase 阻害剤である、前記 2 4) ないし 3 7) のいずれか一項に記載の腫瘍治療用キット；

4 4) FGF receptor kinase 阻害剤が PD166866 または PD173074 である前記 4 3) に記載の腫瘍治療用キット；

4 5) 血管新生抑制剤が FGF 抗体である、前記 2 4) ないし 3 7) のいずれか一項に記載の腫瘍治療用キット；

4 6) 治療されるべき腫瘍が、悪性黒色腫、悪性リンパ腫、消化器癌、膀胱癌、肺癌、食道癌、乳癌、肝臓癌、卵巣癌、子宮癌、前立腺癌、脳腫瘍、カポジ肉腫、血管腫、骨肉腫または筋肉腫である前記 2 4) ないし 4 5) に記載の腫瘍治療用キット；

4 7) 2 個の前記製剤を、同時に、あるいは時間をおいて別々に投与する上記 2 4) に記載したキット；

4 8) 上記 1 4) に記載した化合物もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物と、VEGF receptor kinase 阻害剤、VEGF 抗体、FGF receptor kinase 阻害剤、FDF 抗体から選ばれるいずれか一つの血管新生阻害剤とを、同時に、あるいは時間をおいて別々に患者に投与することにより、癌を治療する方法；

4 9) 上記 1 4) に記載した化合物もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物と、VEGF receptor kinase 阻害剤、VEGF 抗体、FGF receptor kinase 阻害剤、FDF 抗体から選ばれるいずれか一つの血管新生阻害剤とを、同時に、あるいは時間をおいて別々に投与する、癌の治療のための使用；

5 0) 上記 1 4) に記載した化合物もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物と、VEGF receptor kinase 阻害剤、VEGF 抗体、FGF receptor kinase 阻害剤、FDF 抗体から選ばれるいずれか一つの血管新生阻害剤の、組み合わせ製剤を製造することに用いる用途に関する。

以下に本発明の実施の形態について説明する。

上記一般式 (I<sup>a</sup>) において、A<sup>a</sup>環の意味する「置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環」とは、芳香族炭化水素、または窒素原子、酸素原子および硫黄原子のうち少なくとも1個を含む芳香族ヘテロ環であり、当該環上には置換基1～3個があってもよい。A<sup>a</sup>環に含まれる主な芳香環を例示すると、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、オキサゾール、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ナフタレン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、インドール、イソインドール、インドリジン、インダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾチアゾールなどがある。上記芳香環は置換基1～3個を有していてもよく、置換基が複数個ある場合には、同一または異なってもよい。置換基としては、例えば、低級アルキル基または低級シクロアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、メルカプト基、シアノ基、低級アルキルチオ基、ハロゲン基、式 $-a^a-b^a$  (式中、 $a^a$ は単結合、 $-(CH_2)_k^a-$ 、 $-O-(CH_2)_k^a-$ 、 $-S-(CH_2)_k^a-$ または $-N(R^{3a})-(CH_2)_k^a-$ を、 $k^a$ は1～5の整数を、 $R^{3a}$ は水素原子または低級アルキル基を、 $b^a$ は $-CH_2-d^a$  (式中、 $d^a$ は低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン基、水酸基、低級アルキルチオ基、シアノ基または低級アルコキシ基を意味する) を意味する) で示される基、式 $-a^a-e^a-f^a$  (式中、 $a^a$ は前記と同じ意味を、 $e^a$ は $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ を、 $f^a$ は低級アルキル基または低級アルコキシ基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、 $-(CH_2)_m^a-b^a$ または $-N(R^{4a})-(CH_2)_m^a-b^a$  (式中、 $b^a$ は前記と同じ意味を示し、 $R^{4a}$ は水素原子または低級アルキル基を、 $m^a$ は1～5の整数を意味する) を意味する) で示される基、式 $-a^a-g^a-h^a$  (式中、 $a^a$ は前記と同じ意味を示し、 $g^a$ は $-C(O)-$ または $-C(S)-$ を、 $h^a$ は低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、 $-(CH_2)_n^a-b^a$ または $-N(R^{5a})-(CH_2)_n^a-b^a$  (式中、 $b^a$ は前



記と同じ意味を示し、 $R^{5a}$ は水素原子または低級アルキル基を、 $n^a$ は1～5の整数を意味する)を意味する)で示される基、式 $-a^a-N(R^{6a})-g^a-i^a$ (式中、 $a^a$ および $g^a$ は前記と同じ意味を示し、 $R^{6a}$ は水素原子または低級アルキル基を、 $i^a$ は水素原子、低級アルコキシ基または $f^a$ ( $f^a$ は前記と同じ意味を示す)を意味する)で示される基、式 $-a^a-N(R^{7a})-e^a-f^a$ (式中、 $a^a$ 、 $e^a$ および $f^a$ は前記と同じ意味を示し、 $R^{7a}$ は水素原子または低級アルキル基を意味する)で示される基、式 $-(CH_2)_p^a-j^a-(CH_2)_q^a-b^a$ (式中、 $j^a$ は酸素原子または硫黄原子を意味し、 $b^a$ は前記と同じ意味を示し、 $p^a$ および $q^a$ は同一または異なって1～5の整数を意味する)、式 $-(CH_2)_u^a-Ar^a$ (式中、 $Ar^a$ は低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよい、フェニル基またはヘテロアリール基を意味し、 $u^a$ は0または1～5の整数を意味する)、式 $-CONH-(CH_2)_u^a-Ar^a$ (式中、 $Ar^a$ および $u^a$ は前記を意味する)、または式 $-SO_2-(CH_2)_u^a-Ar^a$ (式中、 $Ar^a$ および $u^a$ は前記を意味する)で示される基などを挙げることができる。

上記置換基例において、アミノ基が2個のアルキル基で置換されている場合には、これらのアルキル基が結合して5または6員環を形成していてもよい。また、 $A^a$ 環が水酸基またはメルカプト基を有する含窒素ヘテロ環である場合には、これらの基が共鳴構造をとることにより、オキシ基またはチオキシ基の形になっていてもよい。

$B^a$ 環の意味する「置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環」とは、一部が水素化されていてもよい、ベンゼンまたはピリジンであり、当該環上に置換基1または2個を有していてもよく、置換基が2個ある場合には同一または異なってもよい。

$C^a$ 環の意味する「置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環」とは、一部が水素化されていてもよい、ピロール、ピラゾール、イミダゾールであり、当該環上に置換基1または2個を有していてもよく、置換基が2個ある場合には同一または異なってもよい。

B<sup>a</sup>環およびC<sup>a</sup>環が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン基、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、オキソ基、式-C(0)-r<sup>a</sup>（式中、r<sup>a</sup>は水素原子、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基または水酸基を意味する）、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、トリフルオロメチル基などを挙げることができる。

上記一般式(I<sup>a</sup>)において、R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>およびA<sup>a</sup>環、B<sup>a</sup>環、C<sup>a</sup>環が有していてもよい置換基の定義中の低級アルキル基としては、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基（アミル基）、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基などを意味する。これらのうち好ましい基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基などを挙げることができ、これらのうち、最も好ましい基としてはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基を挙げることができる。

A<sup>a</sup>環が有していてもよい置換基の定義中の低級シクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などを挙げることができる。

A<sup>a</sup>環、B<sup>a</sup>環およびC<sup>a</sup>環が有していてもよい置換基の定義中の低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基など上記の低級アルキル

基から誘導される低級アルコキシ基を意味するが、これらのうち最も好ましい基としてはメトキシ基、エトキシ基を挙げることができる。またハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子などが挙げられる。

これらのうちで特に好ましい化合物としては、

- 1) N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド
- 2) N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-6-クロロ-3-ピリジンスルホンアミド
- 3) N-(3-ブromo-5-メチル-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド
- 4) N-(5-ブromo-3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-アミノ-3-ピリジンスルホンアミド
- 5) N-(3-ブromo-5-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド
- 6) N-(4-ブromo-1H-インドール-7-イル)-4-シアノベンゼンスルホンアミド
- 7) N-(4-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-アミノ-3-ピリジンスルホンアミド
- 8) N-(3-ブromo-4-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-アミノ-3-ピリジンスルホンアミド
- 9) N-(3-ブromo-5-メチル-1H-インドール-7-イル)-5-シアノ-2-チオフェンスルホンアミド
- 10) N-(4-ブromo-3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-2-アミノ-5-ピリミジンスルホンアミド
- 11) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド

などが挙げられる。

上記一般式 (I<sup>a</sup>) で示されるスルホンアミド誘導体は酸または塩基と塩を形成する場合もある。本発明は化合物 (I<sup>a</sup>) の塩をも包含する。酸との塩としては、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩等の無機酸塩や酢酸、乳酸、コハ

ク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩を挙げることができる。また、塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などの無機塩、トリエチルアミン、アルギニン、リジン等の有機塩基との塩を挙げることができる。

本発明において、環Q<sup>b</sup>の意味する「1つまたは2つの窒素原子を有していてもよい芳香環」とは、芳香族炭化水素、または1つまたは2つの窒素原子を6員式芳香族ヘテロ環である。環Q<sup>b</sup>に含まれる主な芳香環を例示すると、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジンなどがある。また、環Mの意味する「C5-C12の不飽和の単環または複環を意味し、当該環は窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1から4のヘテロ原子を有していてもよい。」とは、環Q<sup>b</sup>と二重結合を共有する不飽和の単環または複環で有り、ベンゼン、ナフタレン等の芳香族炭化水素、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘプタジン、シクロオクタジエン等の不飽和炭化水素、テトラヒドロピリジン、ピロール、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、トリアジン、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、インダゾリジン、ナフチリジン、ベンゾフラン、ベンゾピラン、ベンゾチオフェン、ベンツイミダゾールベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ピロロピリジン、ピリドピリミジン、イミダゾピリジン等の不飽和複素環を意味する。また、「環Q<sup>b</sup>と環M<sup>b</sup>は1つの窒素原子を共有してもよい。」とは、両環の縮合位置に窒素原子がある場合をいい、そのようにして形成される環としては、インダゾリジン、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、イミダゾ[1,5-a]ピリジン、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンなどを挙げることができる。

本発明において、R<sup>1b</sup>、R<sup>4b</sup>、R<sup>5b</sup>におけるC1-C4アルキル基、またはA<sup>b</sup>、D<sup>b</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>9b</sup>、R<sup>10b</sup>、R<sup>11b</sup>、R<sup>12b</sup>、R<sup>13b</sup>、R<sup>14b</sup>、R<sup>15b</sup>、G<sup>1b</sup>、G<sup>2b</sup>およびA群におけるハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基におけるC1-C4アルキル基とは、炭素数1～4の直鎖もしくは分枝状のアルキル基、

例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基を意味する。ハロゲン原子で置換されていてもよいとは、これらのアルキル基がフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子から選ばれるハロゲン原子で置換されていてもよいことを意味する。例えば、モノフルオロメチル基、モノクロロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1-または2-モノフルオロエチル基、1-または2-モノクロロエチル基、1-または2-モノブロムエチル基、1, 2-ジフルオールエチル基、1, 2-ジクロロエチル基、1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピル基などを挙げることができる。それらの例の好ましいものとして、モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1-または2-モノフルオロエチル基、1, 2-ジフルオロエチル基、1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル基などを挙げることができる。

本発明において、A<sup>b</sup>、D<sup>b</sup>およびA群におけるハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルコキシ基におけるC1-C4アルコキシ基とは、炭素数1～4の直鎖もしくは分枝状のアルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、*n*-ブチルオキシ基、イソブチルオキシ基、*sec*-ブチルオキシ基、*tert*-ブチルオキシ基を意味する。ハロゲン原子で置換されていてもよいとは、これらのアルコキシ基がフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子から選ばれるハロゲン原子で置換されていてもよいことを意味する。例えば、モノフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、1-または2-モノフルオロエトキシ基、1-または2-モノクロロエトキシ基、1-または2-モノブロムエトキシ基、1, 2-ジフルオールエトキシ基、1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエトキシ基、3, 3, 3-トリフルオロプロピルオキシ基などを挙げることができる。それらの例の好ましいものとして、モノフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、1-または2-モノフルオロエトキシ基、1, 2-ジフルオールエトキシ基、1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエトキシ基などを挙げることができる。

本発明において、A<sup>b</sup>およびD<sup>b</sup>に見られるC2-C4アルケニル基またはアルキニル

基とは炭素数 2 から 4 のアルケニル基またはアルキニル基を意味し、ビニル基、アリル基、2-または3-ブテニル基、1, 3-ブタジエニル基、エチニル基、2-プロピニル基、2-メチルエチニル基、2-または3-ブチニル基等を挙げることができる。

本発明において、B<sup>b</sup>およびA群に見られるアリール基とは芳香族炭化水素を意味し、フェニル基、ナフチル基などを挙げることができる。また、ヘテロアリール基とは窒素原子、酸素原子、硫黄原子を 1 または 2 以上含有する単環または複環であり、例えば、ピロリル、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジル基、インドリル基、インドリジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基などを挙げることができる。

本発明において、R<sup>8b</sup>、R<sup>9b</sup>に見られる「R<sup>8b</sup>およびR<sup>9b</sup>は結合している窒素原子と一緒にあって 5 または 6 員式環を形成してもよく、当該環はさらに窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよく、」とは、R<sup>8b</sup>およびR<sup>9b</sup>が結合している窒素原子と一緒にあってピロリジニル基、ピペリジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペラジニル基などを形成することを意味する。

本発明において、A群に見られるモノまたはジC1-C4アルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基、C1-C4アルキル-S(0)<sub>b</sub>-C1-C4-アルキレン基、C1-C4アルキル基または置換基を有していてもよいフェニルスルホニルアミノ基、C1-C4アルキル基で置換されていてもよいC1-C4アルキル基とは、上記と同じアルキル基を意味し、アルキレン基とは、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基、またはメチルメチレン基、1-または2-メチルエチレン基、1-、2-または3-メチルプロピレン基、ジメチルメチレン基などを挙げることができる。

また、C1-C8アルカノイル基とホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ベンゾイル基等を意味する。

本発明のJ<sup>b</sup>に見られる「保護基を有していてもよいアミノ基」における保護基とは、通常の有機合成上アミノ基の保護基として知られている基であればいかなるきでもよく、特に限定はされないが、例えばベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、ベンジリデン基、ベンツヒドリル基、トリチル基などを挙げることができる。また、保護基を有していてもよいカルボキシ基における保護基およびR<sup>16b</sup>におけるカルボキシ基の保護基とは、通常の有機合成上カルボキシ基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく、特に限定はされないが、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基、メトキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、ピバロイルオキシメチル基、ベンジル基などを挙げることができる。

本発明において「置換基を有してもよい」における置換基とは、上に述べたハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基またはアルコキシ基、水酸基、ヒドロキシC1-C4アルキル基、モノまたはジC1-C4アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、C2-C4アルケニル基またはアルキニル基、シアノ基、C1-C8アシル基、モノまたはジC1-C4アルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基、カルボキシ基、C1-C4アルコキシカルボニル基、モノまたはジC1-C4アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基等を意味する。

上記一般式(I<sup>b</sup>)で示されるスルホンアミド含有複素環化合物は酸または塩基と塩を形成する場合もある。本発明は化合物(I<sup>b</sup>)の塩をも包含する。酸との塩としては、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩等の無機酸塩や酢酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩を挙げることができる。また、塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などの無機塩、トリエチルアミン、アルギニン、リジン等の有機塩基との塩を挙げることができる。

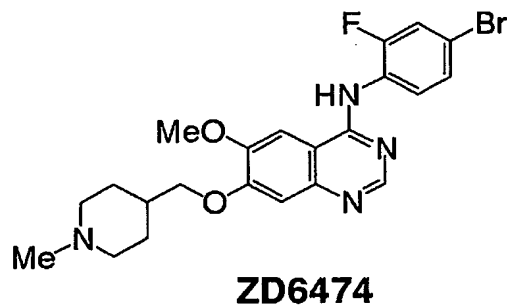
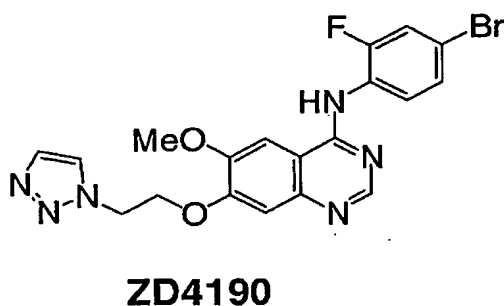
また、これら化合物の水和物はもちろんのこと光学異性体が存在する場合は

それらすべてが含まれることはいうまでもない。また、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受けて本化合物から生成する血管新生抑制作用を示す化合物をも包含する。またさらに、本発明は生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて本発明化合物を生成する化合物をも包含する。

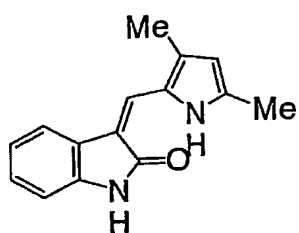
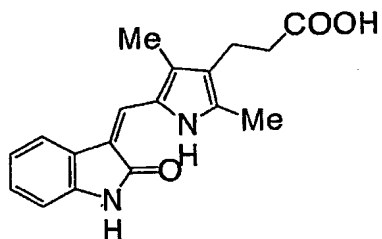
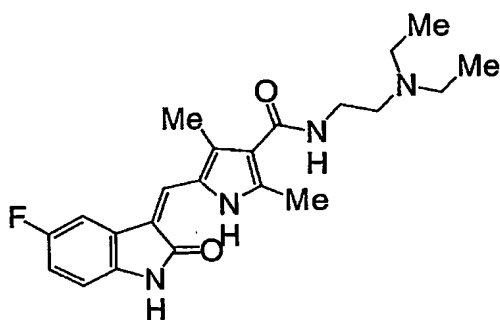
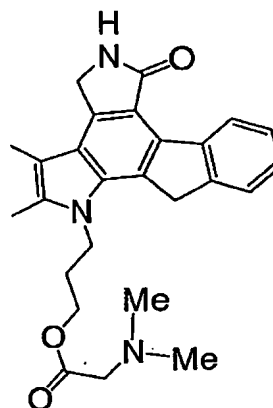
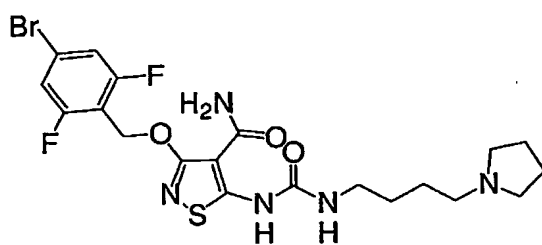
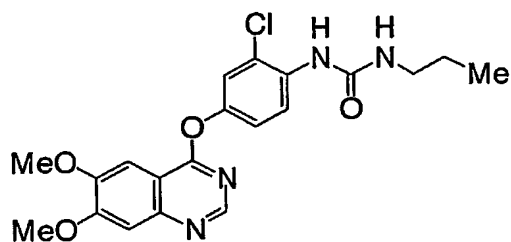
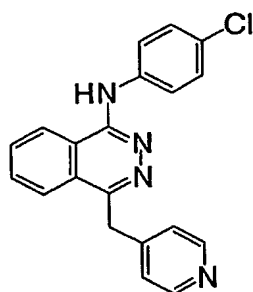
本発明に関する化合物 (I<sup>a</sup>) は種々の方法によって製造することができる。例えば、特開平 7-165708 号公報、特開平 8-231505 号公報にそのいくつか具体的に開示されている。

本発明において血管新生阻害剤は、スルホンアミド含有複素環化合物と作用点が異なれば、特に限定されないが、好ましくは VEGF 阻害剤、FGF 阻害剤が望ましく、更に好ましくは VEGF receptor kinase 阻害剤、VEGF 抗体 (Cancer Res., 55, 5296-5301, 1995)、FGF receptor kinase 阻害剤、FGF 抗体 (Cancer Res., 51, 6180-4, 1991) が望ましい。

VEGF receptor kinase 阻害剤としては更に、ZD4190 (Cancer Res., 60, 970-975, 2000)、ZD6474 (Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 42, 583, 2001)、SU5416 (Cancer Res., 59, 99-106, 1999)、SU6668 (Cancer Res., 60, 4152-4160, 2000)、SU11248 (Clinical Cancer Res, 9, 327-337, 2003)、CEP-7055 (Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 43, 1080, 2002)、CP-547,632 (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 21, (Abstract 16), 2002)、KRN633 (Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 43, 175, 2002) または PTK787 (Cancer Res., 60, 2179-2189, 2000) が好ましい (式 IV 参照)。





**SU5416****SU6668****SU11248****CEP-7055****CP-547,632****KRN633****PTK787**

式 (IV)

また、FGF receptor kinase 阻害剤としては更に、PD166866 (J. M. C., 40, 2296-2303, 1997)、PD173074 (EMBO J., 17, 5896-5904, 1998) が好ましい。

本発明化合物を医薬として使用する場合は、経口もしくは非経口的に投与される。本発明のスルホンアミド含有複素環化合物の投与量は、症状の程度、患者の年齢、性別、体重、感受性差、投与方法、投与時期、投与間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類等によって異なり特に限定されないが、通常成人 1 日あたり 10~6000mg、好ましくは約 50~4000mg、さらに好ましくは 100~3000mg でありこれを通常 1 日 1~3 回に分けて投与する。

本発明の VEGF receptor kinase 阻害剤は、特に限定されないが、通常成人 1 日あたり 10~6000mg、好ましくは約 50~4000mg、さらに好ましくは 50~2000mg でありこれを通常 1 日 1~3 回に分けて投与する。

また本発明の FGF receptor kinase 阻害剤は、特に限定されないが、通常成人 1 日あたり 10~6000mg、好ましくは約 50~4000mg、さらに好ましくは 50~2000mg でありこれを通常 1 日 1~3 回に分けて投与する。

本発明の VEGF 抗体は、特に限定されないが、通常 1~6000mg、好ましくは約 10~2000mg、さらに好ましくは 10~1000mg でありこれを通常 1 日から 1 週間に 1 回投与する。

本発明の FGF 抗体は、特に限定されないが、通常 1~6000mg、好ましくは約 10~2000mg、さらに好ましくは 10~1000mg でありこれを通常 1 日から 1 週間に 1 回投与する。

使用するスルホンアミド含有複素環化合物の量は、VEGF receptor kinase 阻害剤あるいは FGF receptor kinase 阻害剤との個々の組み合わせによって異なるが、例えば、VEGF receptor kinase 阻害剤あるいは FGF receptor kinase 阻害剤の約 0.01~100 倍（重量比）である。さらに好ましくは約 0.1~10 倍（重量比）である。

経口用固形製剤を調製する場合は、主薬に賦形剤さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤等とする。

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ぶどう糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差し支えない。

注射剤を調製する場合には、必要により主薬に pH 調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮下、筋肉内注射剤とする。その際必要により、常法により凍結乾燥物とすることもある。

懸濁化剤としては、例えばメチルセルロース、ポリソルベート 80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート 80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マクロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げるができる。

また安定化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム等を、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げるができる。

本発明により、血管新生阻害剤を効果的に組み合わせて癌の治療に用いることが可能となった。

図面の簡単な説明

図1は、マウス癌増殖モデルにおけるE7820とZD6474の相乗効果を示す。

#### 実施例

以下に、具体的な例をもって本発明を示すが、本発明はこれに限られるものではない。

#### 実施例1 VEGF誘導内皮細胞増殖に対するVEGF阻害剤とE7820の相乗効果

ヒト臍帯静脈内皮細胞を20 ng/ml VEGF（和光純薬社製）、2% FCSを含有するHuman endothelial-SFM Basal Growth Medium (GIBCO BRL)に懸濁し、 $1.5 \times 10^4$  cells/mlに調整して、100  $\mu$ lの本溶液を96 well plateの各wellに加え、37℃下CO<sub>2</sub> incubatorにて培養した。翌日、VEGF阻害剤としてVEGF receptor kinase阻害剤（ZD6474、ZD4190、SU5416、SU6668）、VEGF抗体の1/2希釈系列液と、E7820の1/2希釈系列液、加えてこの両者を含む希釈列を作製し、ヒト臍帯静脈内皮細胞を培養した各wellに100  $\mu$ l/well加えて、更に培養を続けた。

3日後、5 mlのCell counting kit液（和光純薬社製）をPBSで40 mlに希釈し各wellへ50  $\mu$ lを添加し、37℃下で3～4時間培養後、プレートリーダー（コロナ電気株式会社）によって415 nmの吸光度を測定する。併用効果はChouら(Adv. Enzyme Regul., 22, 27-55, 1984)の計算式に従い算出した。

E7820とVEGF receptor kinase阻害剤またはVEGF抗体と併用したcombination indexが1以下となり、両者の間に相乗効果があることが示された。

表1

E7820とZD4190、ZD6474、SU5416、SU6668及びVEGF抗体の相乗効果

VEGF阻害剤	阻害率 (fa)	併用指数 (CI)	併用効果
ZD6474	0.5	0.4	相乗効果
SU5416	0.5	0.4	相乗効果
SU6668	0.5	0.5	相乗効果
VEGF抗体	0.5	0.8	相乗効果
ZD4190	0.5	0.3	相乗効果

## 実施例 2 FGF 誘導内皮細胞増殖に対する FGF 阻害剤と E7820 の相乗効果

ヒト臍帯静脈内皮細胞を 20 ng/ml bFGF (GIBCO BRL 社製)、2% FCS を含有する Human endothelial-SFM Basal Growth Medium (GIBCO BRL) に懸濁し、 $1 \times 10^4$  cells/ml に調整して、100  $\mu$ l の本溶液を 96 well plate の各 well に加え、37℃ 下 CO<sub>2</sub> incubator にて培養した。翌日、FGF 阻害剤として FGF receptor kinase 阻害剤 (PD166866、PD173074)、FGF 抗体の 1/2 希釈系列液と、E7820 の 1/2 希釈系列液、加えてこの両者を含む希釈列を作製し、ヒト臍帯静脈内皮細胞を培養した各 well に 100  $\mu$ l/well 加えて、更に培養を続けた。

3 日後、5 ml の Cell counting kit 液 (和光純薬社製) を PBS で 40 ml に希釈し各 well へ 50  $\mu$ l を添加し、37℃ 下で 3~4 時間培養後、プレートリーダー (コロナ電気株式会社) によって 415 nm の吸光度を測定する。併用効果は Chou ら (Adv. Enzyme Regul., 22, 27-55, 1984) の計算式に従い算出した。

E7820 と FGF receptor kinase 阻害剤または FGF 抗体と併用した combination index が 1 以下となり、両者の間に相乗効果があることが示された。

表 2

E 7 8 2 0 と P D 1 6 6 8 6 6、P D 1 7 3 0 7 4 及び F G F 抗体の相乗効果

FGF阻害剤	阻害率 (fa)	併用指数 (CI)	併用効果
PD166866	0.5	0.5	相乗効果
PD173074	0.5	0.4	相乗効果
FGF抗体	0.5	0.5	相乗効果

## 実施例 3 血管内皮細胞管腔形成に対する VEGF または FGF 阻害剤 (ZD6474、VEGF 抗体、FGF 抗体) と E7820 との相乗効果

24 ウェルプレート (FALCON 社製) に type I collagen gel (新田ゼラチン) 400  $\mu$ l を分注し、37℃、CO<sub>2</sub> インキュベーターに 40 min おいてゲル化した。20 ng/ml EGF (GIBCO BRL 社製) を含む無血清培地 (Human endothelial-SFM Basal Growth Medium、GIBCO BRL 社製) を調製し、この溶液 200  $\mu$ l を type I collagen gel の入った各 well に分注した。ヒト臍帯静脈内皮細胞株 (HUVEC) を、無血清培地 (Human endothelial-SFM Basal Growth Medium、GIBCO BRL 社製) に懸濁

し、 $5 \times 10^5$  cells/ml 細胞懸濁液を調製した。この懸濁液 200  $\mu$ l を type I collagen gel および無血清培地の入った各 well にまきこみ一晚培養した。

翌日、type I collagen gel 400  $\mu$ l を重層して 37℃、CO<sub>2</sub> インキュベーターに 3 時間置いてゲル化させた後、VEGF または FGF 阻害剤 (ZD6474、VEGF 抗体、PD166866、FGF 抗体)、E7820 および VEGF または FGF 阻害剤と E7820 の両方を含む無血清培地 (VEGF 阻害剤の well には 10 ng/ml EGF および 20 ng/ml VEGF (和光純薬社製) を含み、FGF 阻害剤の well には 10 ng/ml EGF 及び 20 ng/ml bFGF (GIBCO BRL 社製) を含む) を 1.5 ml を加え、更に 37℃、CO<sub>2</sub> インキュベーターにて 3 日間培養した。

培養後、MTT (SIGMA 社製) 3.3 mg/ml 溶液 400  $\mu$ l を各 well に分注し、37℃、CO<sub>2</sub> インキュベーターにて 3 時間反応させて細胞を発色させた。HUVEC が形成する管腔を顕微鏡下 (SZX12、OLYMPUS 社製) で画像を取り込んだ (M-3204C、OLYMPUS 社製)。取り込んだ画像を画像解析ソフト Mac SCOPE 2.56 (MITANI 社製) を用いて管腔の長さを測定することにより HUVEC の管腔形成を定量した。併用効果は Chou ら (Adv. Enzyme Regul., 22, 27-55, 1984) の計算式に従い算出した。

E7820 は VEGF receptor kinase 阻害剤、VEGF 抗体、PD166866、FGF 抗体と併用することにより、combination index が 1 以下となり、相乗効果を示した。

表 3

E 7 8 2 0 と Z D 6 4 7 4、V E G F 抗体、F G F 抗体の相乗効果

阻害剤	阻害率 (fa)	併用指数 (CI)	併用効果
ZD6474	0.5	0.4	相乗効果
VEGF抗体	0.5	0.7	相乗効果
PD166866	0.5	0.6	相乗効果
FGF抗体	0.5	0.6	相乗効果

#### 実施例 4 マウス癌増殖モデルにおける併用効果

KP-1、Colo320DM  $1 \times 10^7$  cells/0.1 ml PBS/mouse をマウス (KSN Slc, female) の皮下に移植した。移植後 1 ないし 2 週間後から 0.5 % メチルセルロース水溶液、E7820 (0.5 % メチルセルロース懸濁液 : 50、100、200 mg/kg : 1 日 2 回)、

あるいはZD6474 (0.5 % メチルセルロース懸濁液 : 50、100 mg/kg : 1日1回) を単独で、もしくはE7820 (50、100、200 mg/kg : 1日2回) とZD6474 (50、100 mg/kg、1日1回) の両薬剤を2週間、経口投与した。移植腫瘍の体積は経日的に測定し、比腫瘍体積は以下の式により算出した。

比腫瘍体積 = 投与終了翌日の腫瘍体積 / 投与開始時の腫瘍体積

さらに抗腫瘍効果はT/C % (T/C % = 薬剤投与群の比腫瘍体積 / control 群の比腫瘍体積) で示した。また、併用効果は高橋ら (Cancer Res., 61, 7846-7854, 2001) の計算式に従い算出した。

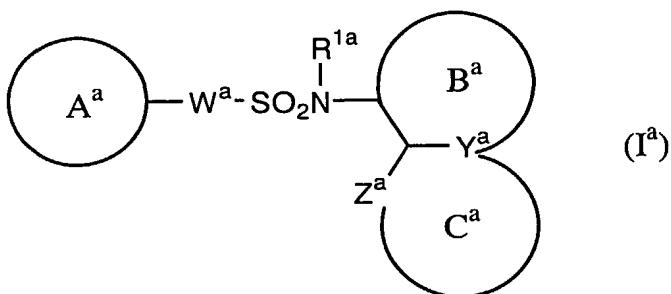
図1に示すとおりE7820及びZD6474は、それぞれ単独投与で腫瘍の増殖を抑制し、併用投与は更に優れた抗腫瘍効果を示した。また表4に示す通り、その併用効果は、両者の効果が相加的であると仮定した期待値を上回り、相乗効果であると考えられた。

表4

E7820とZD6474のマウス癌増殖モデルにおける相乗効果

腫瘍	E7820単独 (T/C %)	ZD6474単独 (T/C %)	期待値	E7820・ZD6474併用 (T/C %)
KP-1	83 %	47 %	39 %	29 %
Colo320DM	60 %	56 %	34 %	28 %

## 請求の範囲

1. 一般式 (I<sup>a</sup>)

(式中、

A<sup>a</sup>環は置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、

B<sup>a</sup>環は置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、

C<sup>a</sup>環は置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環を、

R<sup>1a</sup>は水素原子またはC1-C6アルキル基を、

W<sup>a</sup>は単結合または-CH=CH-を、

Y<sup>a</sup>は炭素原子または窒素原子を、

Z<sup>a</sup>は-N(R<sup>2a</sup>)- (式中、R<sup>2a</sup>は水素原子または低級アルキル基を意味する。) または窒素原子を、それぞれ示す。) で表わされるスルホンアミド含有複素環化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物と、血管新生抑制剤とを組み合わせる抗腫瘍剤。

2. W<sup>a</sup>が単結合である請求項1に記載の抗腫瘍剤。

3. W<sup>a</sup>が単結合であり、Z<sup>a</sup>が-NH-であり、かつY<sup>a</sup>が炭素原子である請求項1に記載の抗腫瘍剤。

4. B<sup>a</sup>環が置換基を有していてもよいベンゼンまたはピリジンである請求項1、2または3いずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

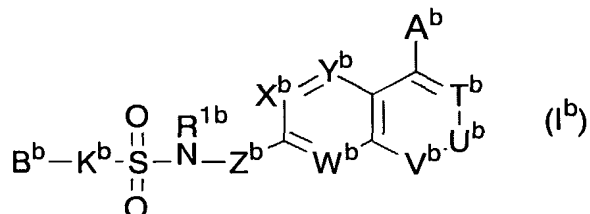
5. C<sup>a</sup>環が置換基を有していてもよいピロールである請求項1ないし4いず



れか一項に記載の抗腫瘍剤。

6.  $A^a$ 環が置換基を有していてもよいベンゼンまたはピリジンであり、 $B^a$ 環が置換基を有していてもよいベンゼンであり、 $C^a$ 環が置換基を有していてもよいピロールであり、 $W^a$ が単結合であり、 $Z^a$ が-NH-である請求項1記載の抗腫瘍剤。

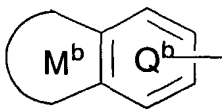
7. 一般式 (I<sup>b</sup>)



(式中、

$A^b$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基またはアルコキシ基、シアノ基、 $-(CO)_k^b NR^{2b} R^{3b}$  (式中、 $R^{2b}$ および $R^{3b}$ は同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基を意味し、 $k^b$ は0または1を意味する。)、置換基を有していてもよいC2-C4のアルケニル基またはアルキニル基、または下記A群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基またはフェノキシ基を、

$B^b$ は下記A群から選ばれる置換基を有していてもよいアリール基または単環ヘテロアリール基、または



(式中、環 $Q^b$ は1つまたは2つの窒素原子を有していてもよい芳香環を、環 $M^b$ は環 $Q^b$ と二重結合を共有するC5-C12不飽和の単環または複環を意味し、当該環は、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1から4のヘテロ原子を有していてもよい。環 $Q^b$ および環 $M^b$ は窒素原子を共有する場合がある。また、環 $Q^b$ および環 $M^b$ は下記A群から選ばれる置換基を有していてもよい。)を、

$K^b$ は単結合、または $-(CR^{4b}R^{5b})_{m^b}-$  (式中、 $R^{4b}$ および $R^{5b}$ は同一または相異なっ

て水素原子、C1-C4アルキル基を、 $m^b$ は1または2の整数を意味する。)を、  
 $T^b$ 、 $W^b$ 、 $X^b$ および $Y^b$ は同一または相異なって $=C(D^b)-$ (式中、 $D^b$ は水素原子、  
 ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基  
 またはアルコキシ基、シアノ基、 $-(CO)_n^bNR^{6b}R^{7b}$ (式中、 $R^{6b}$ および $R^{7b}$ は同一ま  
 たは相異なって水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4ア  
 ルキル基を意味し、 $n^b$ は0または1を意味する。)、または置換基を有してい  
 てもよいC2-C4のアルケニル基またはアルキニル基を、それぞれ示す)、または  
 窒素原子を、

$U^b$ および $V^b$ は同一または相異なって、 $=C(D^b)-$ (式中、 $D^b$ は前記を意味する。)、  
 窒素原子、 $-CH_2-$ 、酸素原子-または $-CO-$ を、

$Z^b$ は単結合または $-CO-NH-$ を、

$R^{1b}$ は水素原子またはC1-C4アルキル基を、

二二

は単結合または二重結合を意味する。)

A群：ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アル  
 キル基またはアルコキシ基、シアノ基、 $-R^{8b}R^{9b}N(NH)_p^b-$ (式中、 $R^{8b}$ および $R^{9b}$   
 は同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい  
 C1-C4アルキル基を意味し、 $p^b$ は0または1を意味する。また、 $R^{8b}$ および $R^{9b}$   
 は結合している窒素原子と一緒に5または6員式環を形成してもよく、  
 当該環はさらに窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよく、置換  
 基を有していてもよい。)、モノまたはジC1-C4アルキル基で置換されてい  
 てもよいアミノスルホニル基、置換基を有していてもよいC1-C8アシル基、C1-C4  
 アルキル- $S(O)_s^b$ -C1-C4アルキレン基(式中、 $s^b$ は0、1または2の整数を意味  
 する。)、C1-C4アルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルスルホニル  
 アミノ基、 $-(CO)_q^bNR^{10b}R^{11b}$ (式中、 $R^{10b}$ および $R^{11b}$ は同一または相異なって水素  
 原子、またはハロゲン原子またはC1-C4アルキル基で置換されていてもよいア  
 ミノ基で置換されていてもよいC1-C4アルキル基を意味し、 $q^b$ は0または1を  
 意味する。)、または置換基を有していてもよいアリール基またはヘテロアリ

ール基を意味する。) で表わされるスルホンアミド含有複素環化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物と、血管新生抑制剤とを組み合わせる抗腫瘍剤。

8.  $U^b$  および  $V^b$  が  $=C(D^b)-$  (式中、 $D^b$  は前記を意味する。)、または窒素原子である請求項 7 記載の抗腫瘍剤。

9.  $Z^b$  が単結合である請求項 7 または 8 に記載の抗腫瘍剤。

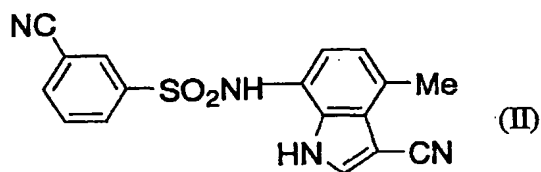
10.  $T^b$ 、 $U^b$ 、 $V^b$ 、 $W^b$ 、 $X^b$  および  $Y^b$  の少なくとも一つが窒素原子である請求項 7 ないし 9 いずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

11.  $A^b$  がハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C4 アルキル基またはアルコキシ基、シアノ基、 $-(CO)_r{}^bNR^{12b}R^{13b}$  (式中、 $R^{12b}$  および  $R^{13b}$  は同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C4 アルキル基を意味し、 $r^b$  は 0 または 1 を意味する。)、または置換基を有していてもよい C2-C4 のアルケニル基またはアルキニル基である請求項 7 ないし 10 いずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

12.  $T^b$ 、 $U^b$ 、 $V^b$ 、 $W^b$ 、 $X^b$  または  $Y^b$  のうち一つのみが窒素原子である請求項 7 ないし 11 いずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

13.  $T^b$ 、 $W^b$  または  $Y^b$  の一つのみが窒素原子である請求項 7 ないし 12 いずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

14. 式 (II)

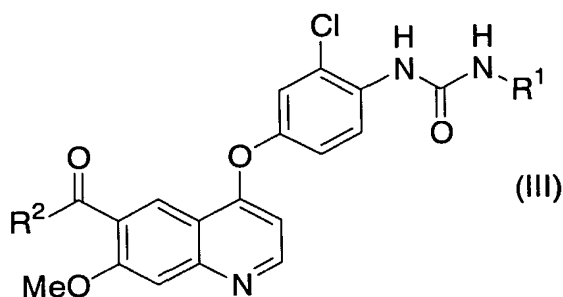


で表わされるスルホンアミド含有複素環化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物と、血管新生抑制剤とを組み合わせる抗腫瘍剤。

15. 血管新生抑制剤が VEGF receptor kinase 阻害剤である、請求項 1 ないし 14 のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

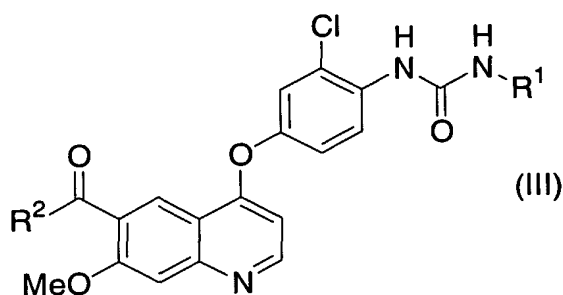
16. VEGF receptor kinase 阻害剤が ZD4190、ZD6474、SU5416、SU6668、SU11248、CEP-7055、CP-547, 632、KNR663 または PTK787 である請求項 15 に記載の抗腫瘍剤。

17. VEGF receptor kinase 阻害剤が一般式(III)



(式中、R¹は水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基またはシクロプロピル基を意味し、R²は式-NH₂で表される基または式-NHOMeで表される基を意味する。) で表される請求項 15 に記載の抗腫瘍剤。

18. VEGF receptor kinase 阻害剤が下記一般式(III)



(式中、R¹はエチル基またはシクロプロピル基を意味し、R²は式-NH₂で表される基または式-NHOMeで表される基を意味する。) で表される請求項 15 に記載の抗腫瘍剤。

19. 血管新生抑制剤が VEGF 抗体である、請求項 1 ないし 14 のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

20. 血管新生抑制剤が FGF receptor kinase 阻害剤である、請求項 1 ないし 14 のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

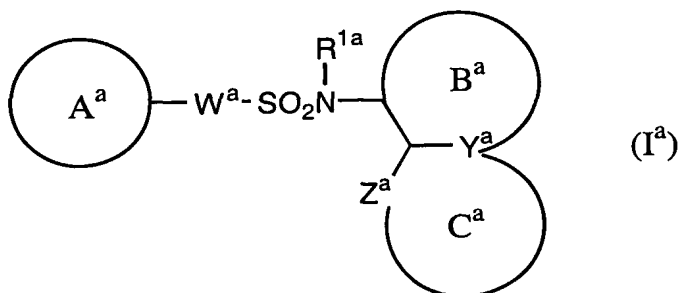
21. FGF receptor kinase 阻害剤が PD166866 または PD173074 である請求項

20に記載の抗腫瘍剤。

22. 血管新生抑制剤がFGF抗体である、請求項1ないし14のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

23. 治療されるべき腫瘍が、悪性黒色腫、悪性リンパ腫、消化器癌、膀胱癌、肺癌、食道癌、乳癌、肝臓癌、卵巣癌、子宮癌、前立腺癌、脳腫瘍、カポジ肉腫、血管腫、骨肉腫または筋肉腫である請求項1ないし22に記載の抗腫瘍剤。

24. 一般式(I<sup>a</sup>)



(式中、

A<sup>a</sup>環は置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、

B<sup>a</sup>環は置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、

C<sup>a</sup>環は置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環を、

R<sup>1a</sup>は水素原子またはC1-C6アルキル基を、

W<sup>a</sup>は単結合または-CH=CH-を、

Y<sup>a</sup>は炭素原子または窒素原子を、

Z<sup>a</sup>は-N(R<sup>2a</sup>)- (式中、R<sup>2a</sup>は水素原子または低級アルキル基を意味する。)、または窒素原子を、それぞれ示す。) で表わされるスルホンアミド含有複素環化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を含んでなる製剤と、血管新生抑制剤を含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とする腫瘍治療用キット。

25. W<sup>a</sup>が単結合である請求項24に記載の腫瘍治療用キット。

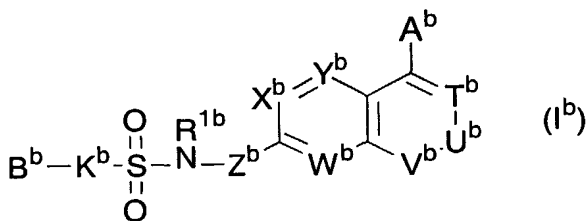
26.  $W^a$ が単結合であり、 $Z^a$ が-NH-であり、かつ $Y^a$ が炭素原子である請求項25記載の腫瘍治療用キット。

27.  $B^a$ 環が置換基を有していてもよいベンゼンまたはピリジンである請求項24、25または26いずれか一項に記載の腫瘍治療用キット。

28.  $C^a$ 環が置換基を有していてもよいピロールである請求項24ないし27いずれか一項に記載の腫瘍治療用キット。

29.  $A^a$ 環が置換基を有していてもよいベンゼンまたはピリジンであり、 $B^a$ 環が置換基を有していてもよいベンゼンであり、 $C^a$ 環が置換基を有していてもよいピロールであり、 $W^a$ が単結合であり、 $Z^a$ が-NH-である請求項24記載の腫瘍治療用キット。

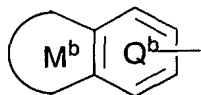
30. 一般式(I<sup>b</sup>)



(式中、

$A^b$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基またはアルコキシ基、シアノ基、 $-(CO)_k^bNR^{2b}R^{3b}$  (式中、 $R^{2b}$ および $R^{3b}$ は同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基を意味し、 $k^b$ は0または1を意味する。)、置換基を有していてもよいC2-C4のアルケニル基またはアルキニル基、または下記A群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基またはフェノキシ基を、

$B^b$ は下記A群から選ばれる置換基を有していてもよいアリール基または単環ヘテロアリール基、または



(式中、環 $Q^b$ は1つまたは2つの窒素原子を有していてもよい芳香環を、環 $M^b$ は環 $Q^b$ と二重結合を共有するC5-C12不飽和の単環または複環を意味し、当該環

は、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる 1 から 4 のヘテロ原子を有していてもよい。環 $Q^b$ および環 $M^b$ は窒素原子を共有する場合がある。また、環 $Q^b$ および環 $M^b$ は下記A群から選ばれる置換基を有していてもよい。)を、  
 $K^b$ は単結合、または $-(CR^{4b}R^{5b})_{m^b}-$ (式中、 $R^{4b}$ および $R^{5b}$ は同一または相異なつて水素原子、C1-C4アルキル基を、 $m^b$ は1または2の整数を意味する。)を、  
 $T^b$ 、 $W^b$ 、 $X^b$ および $Y^b$ は同一または相異なつて $=C(D^b)-$ (式中、 $D^b$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基またはアルコキシ基、シアノ基、 $-(CO)_nNR^{6b}R^{7b}$ (式中、 $R^{6b}$ および $R^{7b}$ は同一または相異なつて水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基を意味し、 $n^b$ は0または1を意味する。))、または置換基を有していてもよいC2-C4のアルケニル基またはアルキニル基を、それぞれ示す)、または窒素原子を、  
 $U^b$ および $V^b$ は同一または相異なつて、 $=C(D^b)-$ (式中、 $D^b$ は前記を意味する。)、窒素原子、 $-CH_2-$ 、酸素原子-または $-CO-$ を、  
 $Z^b$ は単結合または $-CO-NH-$ を、  
 $R^{1b}$ は水素原子またはC1-C4アルキル基を、

---

は単結合または二重結合を意味する。)

A 群：ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C4 アルキル基またはアルコキシ基、シアノ基、 $-R^{8b}R^{9b}N(NH)_p^b-$ (式中、 $R^{8b}$ および $R^{9b}$ は同一または相異なつて水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよい C1-C4 アルキル基を意味し、 $p^b$ は0または1を意味する。また、 $R^{8b}$ および $R^{9b}$ は結合している窒素原子と一緒になつて5または6員式環を形成してもよく、当該環はさらに窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよく、置換基を有していてもよい。)、モノまたはジ C1-C4 アルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニル基、置換基を有していてもよい C1-C8 アシル基、C1-C4 アルキル- $S(0)_s^b$ -C1-C4 アルキレン基(式中、 $s^b$ は0、1または2の整数を意味する。)、C1-C4 アルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルスルホニル

アミノ基、 $-(CO)_q{}^bNR^{10b}R^{11b}$ （式中、 $R^{10b}$ および $R^{11b}$ は同一または相異なって水素原子、またはハロゲン原子またはC1-C4アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいC1-C4アルキル基を意味し、 $q^b$ は0または1を意味する。）、または置換基を有していてもよいアリール基またはヘテロアリール基を意味する。）で表わされるスルホンアミド含有複素環化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物を含んでなる製剤と、血管新生抑制剤を含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とする腫瘍治療用キット。

31.  $U^b$ および $V^b$ が $=C(D^b)-$ （式中、 $D^b$ は前記を意味する。）、または窒素原子である請求項30記載の腫瘍治療用キット。

32.  $Z^b$ が単結合である請求項30または31に記載の腫瘍治療用キット。

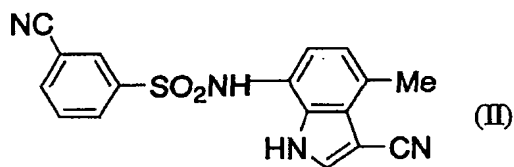
33.  $T^b$ 、 $U^b$ 、 $V^b$ 、 $W^b$ 、 $X^b$ および $Y^b$ の少なくとも一つが窒素原子である請求項30ないし32いずれか一項に記載の腫瘍治療用キット。

34.  $A^b$ がハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基またはアルコキシ基、シアノ基、 $-(CO)_r{}^bNR^{12b}R^{13b}$ （式中、 $R^{12b}$ および $R^{13b}$ は同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C4アルキル基を意味し、 $r^b$ は0または1を意味する。）、または置換基を有していてもよいC2-C4のアルケニル基またはアルキニル基である請求項30ないし33いずれか一項に記載の腫瘍治療用キット。

35.  $T^b$ 、 $U^b$ 、 $V^b$ 、 $W^b$ 、 $X^b$ または $Y^b$ のうち一つのみが窒素原子である請求項30ないし34いずれか一項に記載の腫瘍治療用キット。

36.  $T^b$ 、 $W^b$ または $Y^b$ の一つのみが窒素原子である請求項30ないし35いずれか一項に記載の腫瘍治療用キット。

37. 式(II)



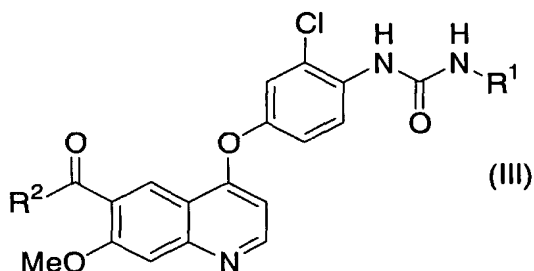


で表わされるスルホンアミド含有複素環化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物と、血管新生抑制剤とを組み合わせる腫瘍治療用キット。

38. 血管新生抑制剤が VEGF receptor kinase 阻害剤である、請求項 24 ないし 37 のいずれか一項に記載の腫瘍治療用キット。

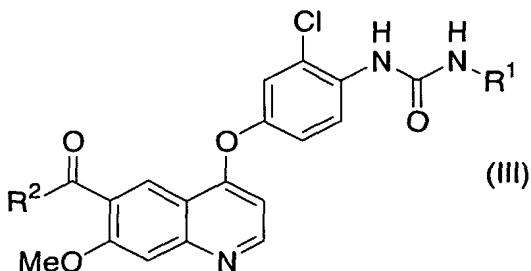
39. VEGF receptor kinase 阻害剤が ZD4190、ZD6474、SU5416、SU6668、SU11248、CEP-7055、CP-547, 632、KNR663 または PTK787 である請求項 38 に記載の腫瘍治療用キット。

40. VEGF receptor kinase 阻害剤が一般式(III)



(式中、 $R^1$ は水素原子、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基またはシクロプロピル基を意味し、 $R^2$ は式 $-NH_2$ で表される基または式 $-NHOMe$ で表される基を意味する。) で表される請求項 38 に記載の腫瘍治療用キット。

41. VEGF receptor kinase 阻害剤が一般式(III)



(式中、 $R^1$ はエチル基またはシクロプロピル基を意味し、 $R^2$ は式 $-NH_2$ で表される基または式 $-NHOMe$ で表される基を意味する。) で表される請求項 38 に記載の腫瘍治療用キット。

42. 血管新生抑制剤が VEGF 抗体である、請求項 24 ないし 37 のいずれか一項に記載の腫瘍治療用キット。

43. 血管新生抑制剤が FGF receptor kinase 阻害剤である、請求項 24 ないし 37 のいずれか一項に記載の腫瘍治療用キット。

44. FGF receptor kinase 阻害剤が PD166866 または PD173074 である請求項 43 に記載の腫瘍治療用キット。

45. 血管新生抑制剤が FGF 抗体である、請求項 24 ないし 37 のいずれか一項に記載の腫瘍治療用キット。

46. 治療されるべき腫瘍が、悪性黒色腫、悪性リンパ腫、消化器癌、膀胱癌、肺癌、食道癌、乳癌、肝臓癌、卵巣癌、子宮癌、前立腺癌、脳腫瘍、カポジ肉腫、血管腫、骨肉腫または筋肉腫である請求項 24 ないし 45 に記載の腫瘍治療用キット。

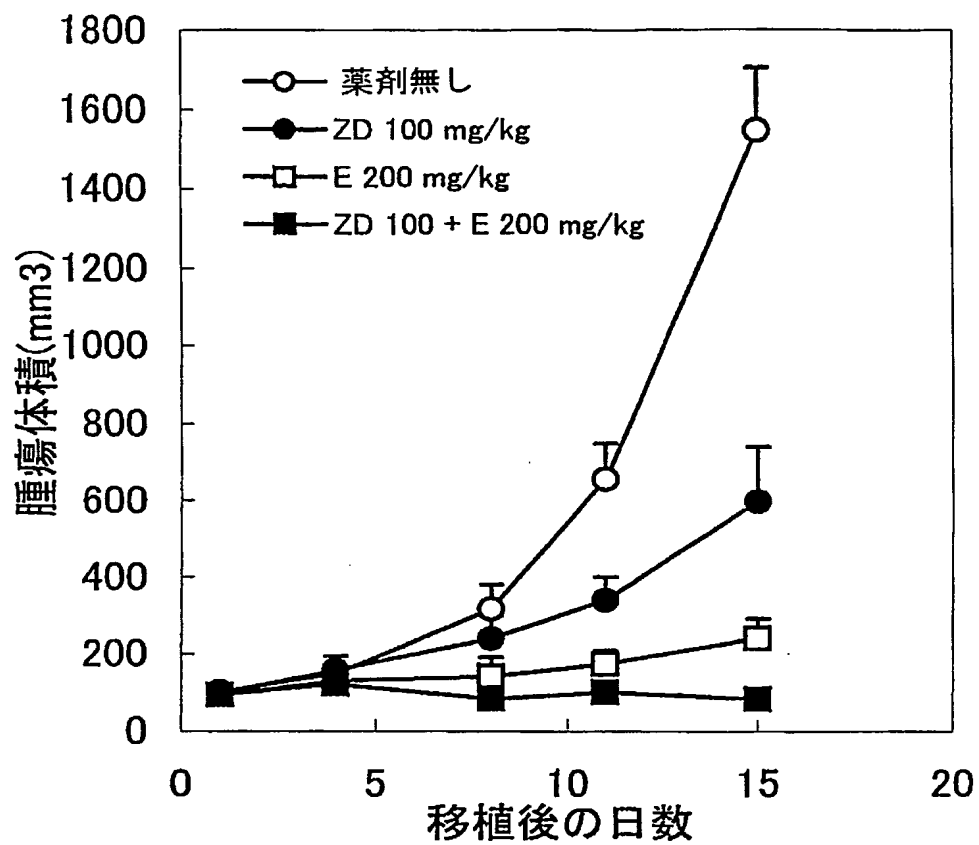
47. 2 個の前記製剤を、同時に、あるいは時間をおいて別々に投与する請求項 24 に記載したキット。

48. 請求項 14 に記載した化合物もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物と、VEGF receptor kinase 阻害剤、VEGF 抗体、FGF receptor kinase 阻害剤、FDF 抗体から選ばれるいずれか一つの血管新生阻害剤とを、同時に、あるいは時間をおいて別々に患者に投与することにより、癌を治療する方法。

49. 請求項 14 に記載した化合物もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物と、VEGF receptor kinase 阻害剤、VEGF 抗体、FGF receptor kinase 阻害剤、FDF 抗体から選ばれるいずれか一つの血管新生阻害剤とを、同時に、あるいは時間をおいて別々に投与する、癌の治療のための使用。

50. 請求項 14 に記載した化合物もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物と、VEGF receptor kinase 阻害剤、VEGF 抗体、FGF receptor kinase 阻害剤、FDF 抗体から選ばれるいずれか一つの血管新生阻害剤の、組み合わせ製剤を製造することに用いる用途。

図 1



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP03/02492

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>7</sup> A61K31/403, 31/404, 31/427, 31/47, 31/502, 31/517, 45/00, A61P35/00, 43/00  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> A61K31/403, 31/404, 31/427, 31/47, 31/502, 31/517, 45/00, A61P35/00, 43/00  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS, REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 01/56607 A1 (EISAI CO., LTD.), 09 August, 2001 (09.08.01), & AU 2001028867 A & EP 1258252 A1 & NO 2002003688 A	1-16, 19-39, 42-47, 50 17, 18, 40, 41
Y	WO 00/50395 A1 (EISAI CO., LTD.), 31 August, 2000 (31.08.00), & JP 2000-247949 A & CA 2327253 A & EP 1074542 A1 & US 6469043 A & NO 2000005357 A & US 2002/128480 A1 & US 2002/128483 A1	1-6, 14-16, 19-29, 37-39, 42-47, 50
Y	WO 96/15128 A2 (WARNER-LAMBERT CO.), 23 May, 1996 (23.05.96), & US 5733913 A & AU 9641078 A & EP 790997 A2 & JP 10-509452 A & FI 9701953 A & NO 9702198 A	1-14, 20, 22-37, 43, 45-47, 50
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 19 May, 2003 (19.05.03)		Date of mailing of the international search report 03 June, 2003 (03.06.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/02492

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	J.Med.Chem., (1998), 41(11), p.1752-63	1-14, 20-37, 43-47, 50
Y	J.Med.Chem., (1997), 40(15), p.2296-303	1-14, 20-37, 43-47, 50
Y	J.Med.Chem., (1999), 42(26), p.5369-89	1-16, 19, 23-39, 42, 46, 47, 50
Y	WO 01/49287 A1 (SUGEN INC.), 12 July, 2001 (12.07.01), & WO 00/38519 A1 & US 2003/073837 A1 & EP 1259234 A1	1-16, 19, 23-39, 42, 46, 47, 50
P, A	WO 02/32872 A1 (EISAI CO., LTD.), 25 April, 2002 (25.04.02), & AU 2001095986 A	17, 18, 40, 41
Y	Chemical Abstracts, Vol.132, abs.no.175450	1-14, 20-37, 43-47, 50

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/02492

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 48, 49

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 48 and 49 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/403, 31/404, 31/427, 31/47, 31/502, 31/517, 45/00, A61P35/00, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/403, 31/404, 31/427, 31/47, 31/502, 31/517, 45/00, A61P35/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 01/56607 A1 (EISAI CO., LTD.) 2001. 08. 09 & AU 2001028867 A & EP 1258252 A1 & NO 2002003688 A	1-16, 19-39, 4 2-47, 50 17, 18, 40, 41
A		
Y	WO 00/50395 A1 (EISAI CO., LTD.) 2000. 08. 31 & JP 2000-247949 A & CA 2327253 A & EP 1074542 A1 & US 6469043 A & NO 2000005357 A & US 2002/128480 A1 & US 2002/128483 A1	1-6, 14-16, 19 -29, 37-39, 42 -47, 50

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.05.03

国際調査報告の発送日

03.06.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 96/15128 A2 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 1996. 05. 23 & US 5733913 A & AU 9641078 A & EP 790997 A2 & JP 10-509452 A & FI 9701953 A & NO 9702198 A	1-14, 20, 22-3 7, 43, 45-47, 5 0
Y	J. Med. Chem. , (1998), 41 (11), p. 1752-63	1-14, 20-37, 4 3-47, 50
Y	J. Med. Chem. , (1997), 40 (15), p. 2296-303	1-14, 20-37, 4 3-47, 50
Y	J. Med. Chem. , (1999), 42 (26), p. 5369-89	1-16, 19, 23-3 9, 42, 46, 47, 5 0
Y	WO 01/49287 A1 (SUGEN INC.) 2001. 07. 12 & WO 00/38519 A1 & US 2003/073837 A1 & EP 1259234 A1	1-16, 19, 23-3 9, 42, 46, 47, 5 0
PA	WO 02/32872 A1 (EISAI CO., LTD.) 2002. 04. 25 & AU 2001095986 A	17, 18, 40, 41
Y	Chemical Abstracts, vol. 132, abs. no. 175450	1-14, 20-37, 4 3-47, 50



法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 48, 49 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 48, 49 に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。